Synthese des *d*-Pantothensäurealdehydes

Verkürzte Fassung der

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

OTHMAR SCHINDLER

aus Basel

1945

City-Druck AG., Zürich

Synthese des *d*-Pantothensäurealdehydes

Verkürzte Fassung der

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

OTHMAR SCHINDLER

aus Basel

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der

Herren Professoren Dr. T. REICHSTEIN
und Dr. P. RUGGLI.

Basel, den 16. Mai 1944.

Prof. Dr. E. HANDSCHIN
Dekan.

Herrn Othmar Schindler wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 16. Mai 1944 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 16. Mai 1944 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Synthese des d-Pantothensäurealdehydes

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Separatabdruck aus «Pharmaceutica Acta Helveticae»
Bd. 20, Heft 2/3, Jahr 1945

Meiner lieben Mutter

und dem Andenken meines Vaters

in Dankbarkeit gewidmet

d(+)-Pantothenaldehyd[1].

Die von *R. J. Williams* und Mitarbeitern[2] entdeckte und synthetisch zugängliche[3-8] Pantothensäure (XVII) wirkt als Wuchsstoff für Hefe und zahlreiche andere Mikroorganismen[2, 4, 5, 10–16], besitzt Vitamincharakter für Hühnchen[17–19], Ratten[5] und andere Warmblüter und wird als lebenswichtiger Ergänzungsstoff der Nahrung auch von vielen Insekten[20] benötigt. Entsprechend ihrer Wasserlöslichkeit und ihrem relativ reichlichen Vorkommen in Hefe und Leber wird sie dem Vitamin B-Komplex zugezählt und stellt die wichtigste Komponente des sogenannten «Filtratfaktors»[21] dar. Wie in anderen Fällen ist die biologische Wirksamkeit der Pantothensäure weitgehend, aber nicht absolut spezifisch. Vielfach genügen kleine Aenderungen am Molekül, um die Aktivität völlig aufzuheben,

[1] Auszug aus der Dissertation *O. Schindler*, Basel 1944.
[2] *R. J. Williams, C. M. Lyman G. H. Goodyear, J. H. Truesdail, D. Holaday*, Journ. Amer. Chem. Soc. *55*, 7912 (1933).
[3] *R. J. Williams, R. T. Major*, Science (New York) *91*, 246 (1940).
[4] *R. J. Williams, H. K. Mitchell, H. H. Weinstock, Jr., E. E. Snell*, Journ. Amer. Chem. Soc. *62*, 1784 (1940).
[5] *E. T. Stiller, S. A. Harris, J. Finkelstein, J. C. Keresztesy, K. Folkers*, Journ. Amer. Chem. Soc. *62*, 1785 (1940).
[6] *T. Reichstein, A. Grüßner*, Helv. Chim. Acta *23*, 650 (1940).
[7] *R. Kuhn, Th. Wieland*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. *73*, 971 (1940).
[8] *S. A. Harris, G. A. Boyack, K. Folkers*, Journ. Amer. Chem. Soc. *63*, 2662 (1941).
[9] *E. E. Snell, F. M. Strong, W. H. Peterson*, Biochem. Journ. *31*, 1789 (1937); Journ. Amer. Chem. Soc. *60*, 2825 (1938).
[10] *J. H. Mueller, A. W. Klotz*, Journ. Amer. Chem. Soc. *60*, 3086 (1938).
[11] *E. E. Snell, F. M. Strong, W. H. Peterson*, Journ. Bact. *38*, 293 (1939).

während sie bei gewissen anderen Derivaten erhalten bleibt[22, 23, 6, 24, 25–30]. Dabei können sich verschiedene Lebewesen ganz unterschiedlich verhalten. So erwiesen sich der Pantothensäure-methylester[31, 6, 8] und -äthylester[32, 8] sowie ihre Monoacetate[8] an Mikroorganismen als praktisch unwirksam[31, 8], während sie an Ratten [32, 8] und Hühnchen[8] die volle Wirksamkeit der freien Säure oder ihrer Salze entfalteten. Auch das «Panthenol» (2,4-Dioxy-3,3-dimethylbuttersäure-γ-oxypropylamid)[33–35] verhält sich bemerkenswerterweise analog. Es ist bei der Prüfung an Lactobacillus casei praktisch unwirksam[35]; für die Ratte[33, 34] und auch für den Menschen[35a] besitzt es dagegen die volle Wirksamkeit. Das unterschiedliche Verhalten dieser Stoffe wird am einfachsten erklärt, wenn man annimmt, daß sie im Organismus des Warmblüters in Pantothensäure übergeführt werden, während die Mikroorganismen dazu nicht in der Lage sind. Für das «Panthenol» ist eine solche biologische Umwandlung im Organismus der Ratte von *Burlet*[35] bewiesen worden.

Als weiterer Beitrag zur Abklärung der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und biologischer Wirkung in der Pantothensäuregruppe wurde von uns die Synthese des der natürlichen *d*(+)-Pantothensäure (XVII) entsprechenden Aldehyds (XVI) durchgeführt, der auf folgendem Weg in optisch reiner Form erhalten werden konnte.

Als Ausgangsmaterial diente *d, l*-δ-Oxy-γ-valerolakton (VIII)[36, 37, 6], das wir auf einem neuen Wege synthetisierten. Glycerin (I) wurde nach *Verkade*[38] in *d, l*-Aceton-glycerin (II) und dieses ins Tosylat (III) übergeführt. Beim Erwärmen mit NaJ in Aceton entsteht in guter Ausbeute das acetonierte *d, l*-Jod-propylenglykol (IV). Wird dieses mit dem Na-Salz des Malonesters (V) umgesetzt, so resultiert 2,3-[Isopropylidendioxy]-propylmalonester (VI), der in schlechterer Ausbeute auch direkt aus dem Tosylat (III) mit Na-Malonester erhältlich ist. Durch alkalische Verseifung und nachträgliches Kochen mit Säure entsteht das bekannte Lakton (VIII), das zur Charakterisierung ins kristallisierte Hydrazid und Phenylhydrazid der *d, l*-4,5-Dioxyvaleriansäure übergeführt wurde. Zur Bereitung großer Mengen des Laktons (VIII) ist jedoch das Verfahren von *Leuchs* und *Möbis*[37] vorteilhafter. Mit Ammoniak in Methanol geht (VIII) ins amorphe *d, l*-4,5-Dioxy-valeramid (IX) über, das beim Stehen der Acetonlösung mit einer Spur HCl-Gas in glatter Reaktion das kristallisierte Acetonderivat

[12] *R. J. Williams, R. E. Eakin, E. E. Snell*, Journ. Amer. Chem. Soc. *62*, 1204 (1940)
[13] *R. Kuhn, Th. Wieland*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. *73*, 962 (1940). Vgl. *E. F. Möller*, Ztsch. angew. Chem. *53*, 204 (1940).
[14] *D. E. Pennigton, E. E. Snell, H. K. Mitchell, J. R. McMahan, R. J. Williams*, Univ. Texas Publications Nr. 4137, 14 (1941), zit. nach Annual Review of Biochem. *XI*, 311 (1942).
[15] *F. M. Strong, R. E. Feeney, A. Earle*, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. *13*, 566 (1941).
[16] *M. J. Pelzcar, Jr., J. R. Porter*, Journ. biol. Chem. *139*, 111 (1941); vgl. *G. Ivanovics*, Ztschr. physiol. Chem. Soc. *276*, 33 (1942).
[17] *T. H. Jukes*, Journ. Amer. Chem. Soc. *61*, 975 (1939).
[18] *D. W. Woolley, H. A. Waisman, C. A. Elvehjem*, Journ. Amer. Chem. Soc. *61*, 977 (1939).
[19] *T. H. Jukes*, Journ. Nutrition, *21*, 193 (1941).
[20] *G. Fraenkel, M. Blewett*, Nature (London) *151*, 703 (1943), weitere Literatur daselbst.

(X) lieferte. Hingegen trat beim Schütteln der Acetonlösung von (IX) mit wasserfreiem $CuSO_4$ unter Desaminierung zur Hauptsache lediglich Rückbildung des Laktons (VIII) ein. Durch Hoffmann'schen Abbau mit NaClO wurde aus (X) das *d, l*-3,4-[Isopropylidendioxy]-butylamin (XII) erhalten, das durch ein kristallisiertes Pikrat charakterisiert wurde. Versuche, dieses Amin (XII) aus (III) oder (IV) über das Nitril (VII) zu gewinnen, führten nicht zum Ziel, da es weder aus (III) noch auch (IV) gelang, durch Umsetzung mit KCN dieses Nitril (VII) zu erhalten. Auch beim Erwärmen mit $Cu_2(CN)_2$ blieb das Jodid unverändert. Mit wäßriger Säure wird (XII) leicht ins freie *d, l*-3,4-Dioxy-butylamin (XI) übergeführt, das sich ebenfalls durch ein kristallisiertes Pikrat charakterisieren ließ. Wegen seiner enormen Wasserlöslichkeit ist aber das Arbeiten mit dem freien Dioxyamin (XI) unbequem, sodaß wir es vorzogen, für die weitere Umsetzung das acetonierte Produkt (XII) zu verwenden. Durch kurzes Erwärmen mit *d*(-)-*α*-Oxy-*β*, *β*-dimethyl-*γ*-butyrolakton (XIII)[5, 6, 32] wird in fast theoretischer Ausbeute das *d*(+)-*α*, *γ*-Dioxy-*β*, *β*-dimethyl-buttersäure-*d*, *l*-(3,4)-[isopropylidendioxy]-butylamid (XIV) erhalten. Da von optisch einheitlichem Lakton (XIII), jedoch von razemischem Amin (XII) ausgegangen wurde, stellt das Produkt (XIV) ein Gemisch von zwei optisch aktiven raumisomeren Stoffen dar, die sich durch die Konfiguration an C_3 in der Aminhälfte voneinander unterscheiden. Für die weitere Synthese ist dieser Umstand belanglos, da die Asymmetrie dieses C-Atoms später ohnehin aufgehoben wird. Durch vorsichtige saure Hydrolyse läßt sich der Acetonrest glatt abspalten, ohne daß die Amidbindung gelöst wird, wodurch (XV) entsteht, wiederum als Gemisch von zwei Raumisomeren. Wurde (XV) einen Tag lang mit einer Suspension von Kaliumperjodat in Wasser geschüttelt, so entstand nach dem Schema der von *Malaprade*[40] entdeckten Reaktion unter Abspaltung von Formaldehyd der *d*(+)-Pantothenaldehyd (XVI). Obgleich das Rohprodukt nach einer Willstätter-Schudel-Titration[41] einen Aldehydgehalt von 80 % besaß, ließen sich daraus durch Kurzwegdestillation im Hochvakuum nur etwa 25 % destillierbarer, monomerer Aldehyd isolieren, während die Hauptmenge als fast farbloses Glas im Rückstand blieb. Wir nehmen an, daß hier eine polymere Form vorliegt oder daß durch kleine Mengen beigemengten Ausgangsmaterials (XV) die Destillation erschwert oder Kondensation her-

[21] *S. Lepkovsky, T. H. Jukes, M. E. Krause*, Journ. biol. Chem. *115*, 557 (1936).
[22] *Y. Subbarow, L. Rane*, Journ. Amer. Chem.. Soc. *61*, 1616 (1939).
[23] *H. K. Mitchell, H. H. Weinstock, E. E. Snell, S. R. Stanbery, R. J. Williams*, Journ. Amer. Chem. Soc. *62*, 1776 (1940).
[24] *D. W. Woolley*, Journ. biol. Chem. *134*, 461 (1940).
[25] *D. W. Woolley, B. L. Hutchings*, Journ. Bact. *38*, 285 (1939).
[26] *H. K. Mitchell, E. E. Snell, R. J. Williams*, Journ. Amer. Chem. Soc. *62*, 1791 (1940).
[27] *H. H. Weinstock, Jr., E. L. May, A. Arnold, D. Price*, Journ. biol. Chem. *135*, 343 (1940).
[28] *J. W. Barnett, F. A. Robinson*, Biochem. Journ. *36*, 364 (1942); Journ. Chem. Soc. London *1944*, 4.
[29] *H. McIlwein*, Biochem. Journ. *36*, 417 (1942).
[30] *M. A. Pollak*, Journ. Amer. Chem. Soc. *65*, 1335 (1943).
[31] *R. J. Williams, H. H. Weinstock, Jr., E. Rohrmann, J. H. Truesdail, H. K. Mitchell, C. E. Meyer*, Journ. Amer. Chem. Soc. *61*, 454 (1939).

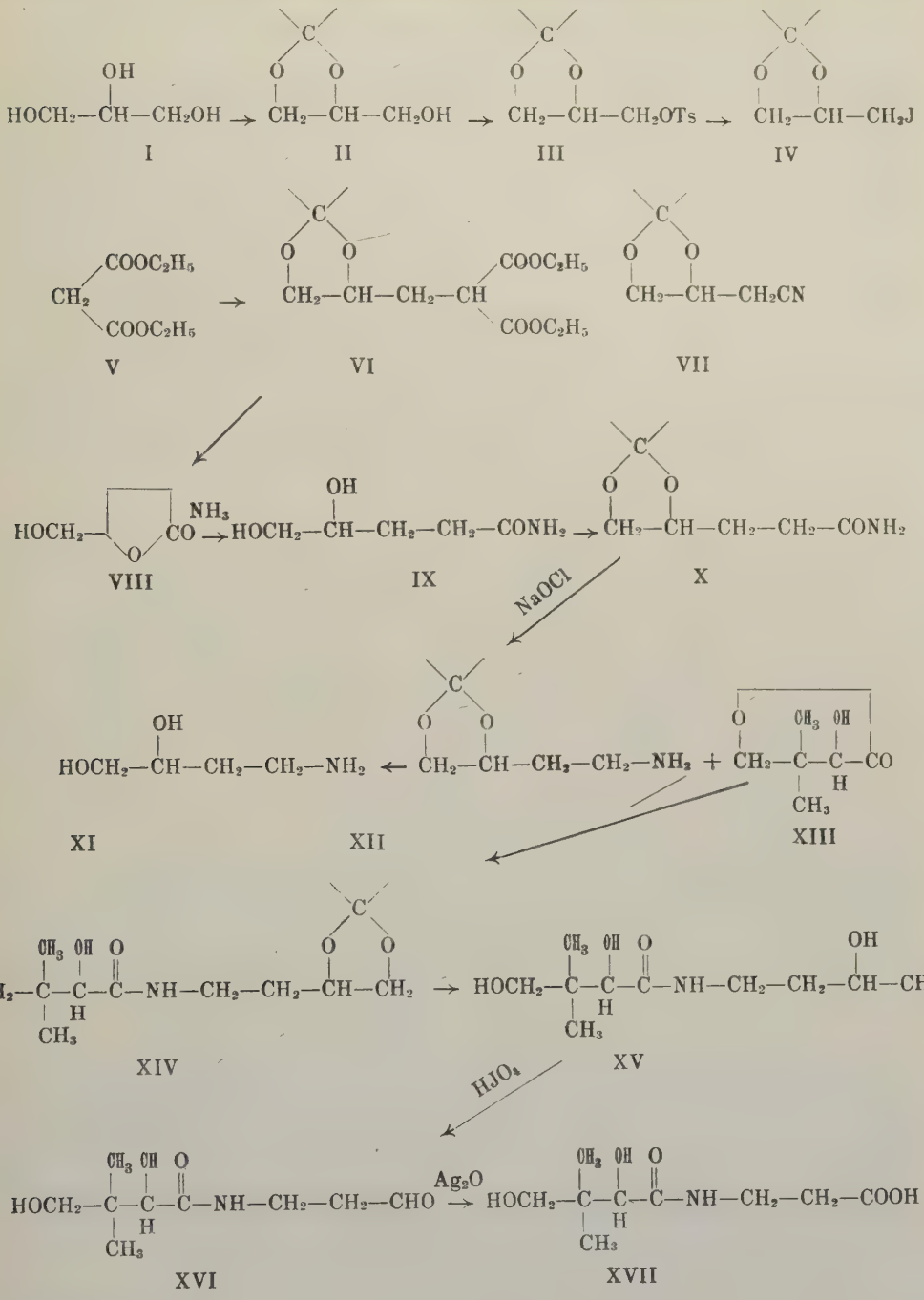
vorgerufen wird. Der destillierte Aldehyd (XVI) war ein farbloses, dickes Oel und zeigte die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{15} = +41{,}2^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,728 in Aceton), die sich bei 5wöchiger Aufbewahrung im Vakuum nicht merklich änderte. Auch war nach dieser Zeit die Hauptmenge des Materials noch destillierbar. Da weder das Semicarbazon noch das p-Nitrophenylhydrazon des Aldehyds kristallisierten, wurde er zur Charakterisierung mit Ag_2O und $Ba(OH)_2$ zu *d*(+)—Pantothensäure (XVII) oxydiert. Diese Reaktion verlief so glatt, daß sich der Aldehyd in Gegenwart von überschüssigem Ag_2O direkt mit $Ba(OH)_2$ titrieren ließ[42]. Das in fast quantitativer Ausbeute erhaltene Ba-*d*(+)-pantothenat wurde zur Charakterisierung ins S-Benzyl-thiuroniumsalz übergeführt, das sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und spez. Drehung mit authentischem Material[43] als identisch erwies, wodurch die Konstitution des Aldehyds (XVI) sichergestellt und gleichzeitig eine neue Synthese der Pantothensäure (XVII) durchgeführt ist.

Von Interesse war es natürlich noch, die biologische Wirkung des Aldehyds festzustellen. Die Prüfung wurde im Laboratorium der Firma F. Hoffmann-La Roche & Cie., Basel, an Lactobacillus casei sowie an Ratten durchgeführt, wofür auch hier bestens gedankt sei. Gleichzeitig wurde auch das *d*(+)-*α*, *γ*-Dioxy-*β*, *β*-dimethyl-buttersäure-3,4-dioxy-butylamid (XV) an denselben Lebewesen geprüft. Ueber das Resultat orientiert der folgende Protokollauszug, wobei der Aldehyd (XVI) in roher, nicht destillierter Form zur Anwendung kam.

Prüfung der Wachstumswirkung an Bakterien.

Die Präparate (XV) und (XVI) (nicht destilliertes Rohprodukt) gaben bei der Prüfung auf Wachstumswirkung an Lactobacillus casei[11, 14, 15] folgende Befunde: (XV) hat in Zusätzen von 0,01—100 *γ* pro 10 cm³ Kulturlösung keine der Pantothensäure entsprechende Wirkung. 10 *γ* und 100 *γ* des Präparates hemmen das bei den Kontrollen vorhandene geringe Wachstum. Der rohe Aldehyd (XVI) zeigte in der Dosierung von 10 *γ* und 100 *γ* pro 10 cm³ Kulturlösung eine Wachstumswirkung, die derjenigen von 0,02 *γ* und 0,2 *γ* Ca-Pantothenat entspricht. Die Substanz ist somit bei Lactobacillus casei etwa 500mal weniger wirksam als Pantothensäure.

[32] *A. Grüßner, R. Gätzi-Fichter, T. Reichstein*, Helv. Chim. Acta *23*, 1276 (1940).
[33] *H. Pfaltz*, Ztschr. f. Vitaminforsch. *13*, 236 (1943).
[34] *R. Jürgens, H. Pfaltz*, Ztschr. f. Vitaminforsch. *14*, 243 (1944).
[35] *E. Burlet*, Ztschr. f. Vitaminforsch. *14*, 318 (1944).
[35a] Vgl. *E. Glanzmann*, Praxis 1943, 912; *J. L. Gsell*, Schweiz. Med. Wochenschr. *1944*, 1171.
[36] *R. Fittig, K. Urban*, Liebigs Annalen *268*, 61 (1892).
[37] *H. Leuchs, E. Möbis*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. *42*, 1228 (1909).
[38] *P. E. Verkade, J. van der Lee*, Recueil trav. chim. Pays-Bas *55*, 267 (1936).
[39] *K. Freudenberg, H. Heß*, Liebigs Annalen *448*, 121 (1926).
[40] *L. Malaprade*, Bull. Soc. chim. France [5] *1*, 833 (1934).
[41] *R. Willstätter, G. Schudel*, B. *51*, 780 (1918).
[42] Vgl. z. B. *T. Reichstein*, Helv. Chim. Acta *9*, 1066 (1926); *13*, 1275 (1930) u. a.
[43] *E. T. Stiller* und Mitarb.[5] haben das Racemat beschrieben; *M. Gätzi, H. Reich, T. Reichstein*, Helv. Chim. Acta *24*, 185 (1941) erwähnen die *l*-Form.



Ts = p—$CH_3C_6H_4SO_2$—

Prüfung der Wachstumswirkung an jungen Ratten.

Die beiden Präparate (XV) und (XVI) (Rohprodukt) wurden an Pantothensäure-Mangelratten[44] auf ihre Wachstumswirkung im Vergleich mit derjenigen von pantothensaurem Calcium geprüft. (Vgl. Tabelle.) Die Verbindung (XV) bewirkte in den untersuchten Dosen von 0,1 mg, 0,3 mg und 0,5 mg täglich eine nur geringe Wachstumszunahme, die in den ersten 4 Wochen im Wochendurchschnitt maximal 1,2 g täglich betrug. Von der 5. bis 8. Woche blieb das Gewicht fast konstant. Trotz dieser geringen Gewichtszunahme starb aber keines der Versuchstiere. Die zum Vergleich mit 0,1 mg pantothensaurem Calcium täglich behandelten Ratten wiesen eine tägliche Gewichtszunahme von durchschnittlich 1,2 g auf. Die unbehandelten Kontrollen gingen nach der 4. Versuchswoche unter ständiger Gewichtsabnahme zugrunde. Der rohe Aldehyd (XVI) wurde in den gleichen Dosen (0,1 mg, 0,3 mg und 0,5 mg) untersucht. Wie aus der Tabelle ersichtlich, erfolgte mit 0,1 mg und 0,3 mg nur eine geringe Gewichtszunahme, während mit 0,5 mg täglich ungefähr dieselbe Wirkung erzielt wurde wie mit 0,1 mg pantothensaurem Calcium.

Substanz	Tägliche Dosis	Ratten-Anzahl	Wochendurchschnitt der täglichen Gewichtszunahme in g in acht Versuchswochen							
			1	2	3	4	5	6	7	8
XV	0,1 mg	4	0,9	0,4	0,8	0,8	0	0	0,5	0,4
XV	0,3 mg	4	0,8	0,4	0,5	1,2	0	0	0,5	0,1
XV	0,5 mg	4	1,0	0,5	0,8	0,9	0,4	0,4	0,4	0,4
XVI Rohprodukt	0,1 mg	4	1,0	0,7	1,0	0,6	0	0,8	0	0,6
XVI Rohprodukt	0,3 mg	4	1,2	0,7	0,8	0,8	0	0,3	0,3	0,3
XVI Rohprodukt	0,5 mg	4	1,2	1,0	1,2	1,1	0,8	0,9	0,9	1,0
Pantothensaures Calcium	0,1 mg	4	0,7	2,0	1,5	1,6	0,3	0,8	1,4	1,4
Kontrollen unbehandelt	—	4	0,8	0,5	—0,2	—0,4 2 tot	2 tot	—	—	—

Es ergibt sich somit, daß der Stoff (XV) weder im Bakterientest noch im Rattentest eine merkbare Pantothensäurewirkung entfaltet. Ein ganz geringer Effekt scheint bei den Ratten immerhin vorzuliegen, da die damit behandelten Tiere während der ganzen Versuchsdauer am Leben blieben, während die vier unbehandelten Kontrollen starben. Anders verhält sich der Aldehyd (XVI); während er in den Versuchen an Lactobacillus casei nur eine verschwindend geringe Wirkung zeigt, erweist er sich im Rattentest als eindeutig wirksam, wenn auch etwa fünfmal schwächer als panto-

[44] Ueber die verwendete Methodik und Grunddiät vgl. H. Pfaltz, Ztschr. f. Vitaminforsch. *12*, 193 (1942) und *13*, 236 (1943).

thensaures Calcium. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß zu den Fütterungsversuchen roher, nicht destillierter Aldehyd (XVI) verwendet wurde, der bei der Hochvakuumdestillation nur etwa 25 % an reiner, monomerer Form liefert. Es besteht daher die Möglichkeit, daß nur letztere biologisch wirksam ist, dafür aber etwa dieselbe Aktivität besitzt wie die Pantothensäure (XVII) selbst. Abgesehen von dieser verbleibenden Unsicherheit bezüglich der Wirkungsstärke verhält sich Pantothenaldehyd (XVII) gegenüber Bakterien und Ratten genau gleich wie die oben erwähnten Pantothensäureester und wie das «Panthenol», die bei der Prüfung an Mikroorganismen ebenfalls praktisch unwirksam sind, während sie an Warmblütern (Ratten, Hühnchen) die volle Wirksamkeit der freien Pantothensäure oder ihrer Salze entfalten.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem Koflerblock bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze ± 2°.)

d, l-2,3-Isopropylidendioxy-propyljodid (IV).

18,3 g *d, l*-1-Tosyl-2,3-acetonglycerin (III)[39] vom Smp. 47° und 9,2 g trockenes NaJ (= 1,1 Mol) wurden in 90 cm³ Aceton im Autoklaven 16 Stunden auf 95° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom Na-Tosylat abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in Aether aufgenommen, die Lösung mit Na-Thiosulfatlösung und Sodalösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte bei der Vakuumdestillation 13 g (= 84 %) reines Jodid (IV) als farbloses Oel vom $Sdp._{12} = 75°$.

Versuch zur Umsetzung des Jodids (IV) mit KCN.

3 g Jodid (IV) und 0,8 g KCN wurden in 30 cm³ 75prozentigem Alkohol 16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung gab lediglich 1,21 g unverändertes Jodid. Auch aus den wasserlöslichen Anteilen ließ sich kein Nitril oder Säureamid isolieren. Ebenso gab ein analoger Versuch zur Umsetzung des Tosylats (III) mit KCN kein besseres Resultat.

Versuch zur Umsetzung des Jodids (IV) mit $Cu_2(CN)_2$.

2 g Jodid (IV), 0,8 g trockenes $Cu_2(CN)_2$ (= 1,1 Mol) und 4 cm³ abs. Benzol wurden im Bombenrohr 14 Stunden auf 130° erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte das Jodid quantitativ zurück.

d, l-2,3-[Isopropylidendioxy]-propyl-malonsäure-diäthylester (VI).

a) Aus *d, l*-2,3-Isopropylidendioxy-propyljodid (IV).

In die Lösung von 0,65 g Natrium in 15 cm³ abs. Alkohol wurden 7 g Malonester (V) (= 1,5 Mol) eingetragen und anschließend im Laufe von

30 Minuten die Lösung von 7 g *d, l*-2,3-Isopropylidendioxy-propyljodid (IV) in 7 cm³ abs. Alkohol zugetropft. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde die Mischung zunächst 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschließend 30 Stunden unter Rückfluß gekocht. Hierauf wurde im Vakuum stark eingeengt, der Rückstand in Aether gelöst und die mit wenig Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Aetherlösung eingedampft. Bei der anschließenden Vakuumdestillation wurde zuerst ein Vorlauf vom $Sdp._{12} = 80—100°$ erhalten, die Hauptmenge ging bei 3 mm und 125—135° als farbloses Oel über. Nach nochmaliger Destillation wurden 5 g (= 69 %) Ester (VI) vom $Sdp._3 = 125—127°$ erhalten.

b) Aus *d, l*-l-Tosyl-2,3-acetonglycerin (III).

15 g Malonester (V) (1,3 Mol) in 50 cm³ abs. Benzol wurden mit 1,6 g feinen Natriumscheiben versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß bis zur völligen Umsetzung stehen gelassen. Hierauf wurden 20 g 1-Tosyl-2,3-acetonglycerin (III) in 40 cm³ abs. Benzol zugegeben und die Mischung 36 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die wie oben durchgeführte Aufarbeitung gab 5 g (= 26 %) Ester (VI) vom $Sdp._3 = 125—129°$. Möglicherweise läßt sich durch Umsetzung in alkoholischer Lösung wie oben eine bessere Ausbeute erzielen.

d, l-4,5-Dioxy-valeriansäure-lakton-⟨1,4⟩ (VIII) aus (VI).

5 g *d, l*-2,3-[Isopropylidendioxy]-propyl-malonsäure-diäthylester (VI), 5 cm³ Alkohol und 15 cm³ 30prozentige Natronlauge wurden 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Hierauf wurde im Vakuum auf etwa 10 cm³ eingeengt und mit Aether ausgeschüttelt, der jedoch nur sehr geringe Mengen von Unverseiftem aufnahm. Die wäßrige Lösung wurde nun mit konzentrierter Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Wasser im Vakuum bei 12 mm vollständig entfernt, der mit NaCl durchsetzte Rückstand zunächst zur Beendigung der Co_2-Abspaltung 2 Stunden im Vakuum auf 100° erhitzt und das Lakton hierauf bei 150° Oelbadtemperatur überdestilliert. Nochmalige Destillation gab 0,8 g reines Lakton vom $Sdp._{12}$ = 122—124°.

d, l-4,5-Dioxy-valeriansäure-hydrazid.

0,3 g *d, l*-4,5-Dioxy-valeriansäure-lakton-⟨1,4⟩ (VIII) und 0,3 g (= 1,5 Mol) Hydrazinhydrat wurden eine Stunde auf 120° erwärmt und hierauf der Ueberschuß an Hydrazinhydrat durch Erwärmen auf 60° im Vakuum entfernt. Der Rückstand erstarrte beim Stehen im Exsiccator. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Aether schmolz das farblose Hydrazid bei 88—89°. Es ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwer in Benzol und Aether. Das aus einem nach *Leuchs* und *Möbis*[37] hergestellten Laktonpräparat gewonnene Hydrazid war nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit obigem Präparat identisch.

d, l-4,5-Dioxy-valeriansäure-phenylhydrazid.

0,3 g *d, l*-4,5-Dioxy-valeriansäure-lakton-⟨1,4⟩ (VIII), 0,44 g reines Phenylhydrazin und 1 cm³ Alkohol wurden 1 Stunde unter Rückfluß auf 100° erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand dreimal aus Methanol-Aether umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 110—112°.

d, l-4,5-Dioxy-valeriansäure-amid (IX).

30 cm³ Methanol wurden bei 0° mit trockenem NH_3-Gas gesättigt. Nach Zugabe von 5 g *d, l* - 4,5 - Dioxy - valeriansäure - lakton - ⟨1,4⟩ (VIII) wurde gut vermischt und verschlossen 48 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum bei 30° wurden 5,7 g Amid als farbloser, dicker Sirup erhalten, der in Wasser und Alkohol leicht, in Aceton und Aether schwer löslich war. Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum bei 40° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

4,558 mg Subst. gaben 7,600 mg CO_2 und 3,356 mg H_2O
5,064 mg Subst. gaben 0,478 cm³ N_2 (21°; 727 mm)
$C_5H_{11}O_3N$ (133,14) Ber. C 45,10 H 8,32 N 10,52 %
Gef. C 45,21 H 8,19 N 10,49 %

Das Amid ließ sich auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillieren: es wurde dabei hauptsächlich unter NH_3-Abspaltung das Lakton (VIII) zurückgewonnen. Beim Erwärmen mit Hydrazinhydrat wird aus dem Amid das Hydrazid vom Smp. 88—89° erhalten.

d, l-4,5-[Isopropylidendioxy]-valeriansäure-amid (X).

5,5 g *d, l*-4,5-Dioxy-valeriansäure-amid (IX) wurden in 600 cm³ trokkenem Aceton heiß gelöst. In die auf 0° abgekühlte Lösung wurden einige Blasen trockenes HCl-Gas eingeleitet, bis die Lösung Kongopapier eben leicht blau färbte. Hierauf wurde 72 Stunden verschlossen bei 18° stehen gelassen, dann mit 15 g gepulvertem K_2CO_3 versetzt und eine halbe Stunde auf der Maschine geschüttelt. Hierauf wurde filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand zweimal aus Aceton-Aether umkristallisiert. Ausbeute 5,5 g (= 77%) farblose Plättchen vom Smp. 92°. Das Produkt läßt sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren und geht bei 0,1 mm und 125° als farbloses, dickes Oel über, das beim Stehen langsam, beim Impfen sofort erstarrt. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

3,759 mg Subst. gaben 7,579 mg CO_2 und 2,878 mg H_2O
3,670 mg Subst. gaben 0,256 cm³ N_2 (22°; 728 mm)
$C_8H_{15}O_3N$ (173,21) Ber. C 55,46 H 8,73 N 8,09 %
Gef. C 55,02 H 8,57 N 7,95 %

Ein Versuch, das Amid (IX) durch Schütteln der Acetonlösung mit wasserfreiem $CuSO_4$ zu acetonieren gab unter NH_3-Abspaltung das Lakton (VIII) zurück.

d, l-3,4-[Isopropylidendioxy]-butylamin (XII).

3,3 g *d, l*-4,5-[Isopropylidendioxy]-valeriansäure-amid (X) vom Smp. 92° wurden in 32 cm³ (= 1 Mol) einer frisch bei 0° aus NaOH und Cl_2 bereiteten Natrium-hypochlorit-Lösung, deren Gehalt titrimetrisch zu 44 mg NaOCl pro cm³ bestimmt worden war, unter leichtem Erwärmen gelöst und 30 Minuten auf 70—80° gehalten. Zur leicht gelblichen Lösung wurden nun 9 g festes KOH zugegeben und die Mischung nach erfolgter Lösung noch 3 Stunden auf 70° erwärmt. Dann wurde abgekühlt, mit 18 g festem KOH gesättigt, wobei sich die Base als Oel abschied, und mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Die über festem KOH getrocknete Aetherlösung wurde eingedampft. Der Rückstand gab bei der Vakuumdestillation 1,8 g (= 65 %) Amin (XII) als farbloses, dünnes Oel vom $Sdp._{12} = 74—75°$; es zeigt aminartigen Geruch, ist sowohl in Wasser wie in Aether löslich und zieht aus der Luft CO_2 an unter Carbaminatbildung.

Pikrat. 80 mg Base wurden mit gesättigter ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt, bis keine weitere Fällung mehr erfolgte. Der kristalline Niederschlag wurde abgenutscht, mit Aether gewaschen und aus Methanol-Aether umkristallisiert. Lange gelbe Nadeln vom Smp. 157—158°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 2 Stunden bei 20° getrocknet.

3,729 mg Subst. gaben 5,722 mg CO_2 und 1,578 mg H_2O
2,549 mg Subst. gaben 0,343 cm³ N_2 (19°; 726 mm)
$C_{13}H_{18}O_9N_4$ (374,31) Ber. C 41,71 H 4,85 N 14,97 %
Gef. C 41,88 H 4,74 N 15,03 %

d, l-3,4-Dioxy-butylamin (XI).

0,27 g *d, l*-3,4-[Isopropylidendioxy]-butylamin (XII) wurden mit 6 cm³ 0,5-n · H_2SO_4 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von 0,55 g $Ba(OH)_2 \cdot 8\,H_2O$ in 2 cm³ Wasser wurde das $BaSO_4$ über ein mit wenig gewaschener Kohle gedichtetes Filter abgenutscht, das Filtrat unter CO_2-Ausschluß im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Molekularkolben bei 0,1 mm destilliert. Bei 105° Badtemperatur wurden 60 mg dickes, farbloses Oel erhalten, das in Aether schwer, in Methanol leicht löslich war und wie oben ins Pikrat übergeführt wurde. Es kristallisierte aus Methanol in gelben Nadeln vom Smp. 136—137°, die zur Analyse 2 Stunden im Hochvakuum bei 20° getrocknet wurden.

3,781 mg Subst. gaben 4,944 mg CO_2 und 1,39 mg H_2O
2,260 mg Subst. gaben 0,343 cm³ N_2 (14°; 719 mm)
$C_{10}H_{16}O_9N_4$ (334,25) Ber. C 35,93 H 4,22 N 16,70 %
Gef. C 35,68 H 4,11 N 17,07 %

d(+)-*α*, *γ*-Dioxy-*β*, *β*-dimethyl-buttersäure-3,4-[isopropylidendioxy]-butylamid (XIV).

(Gemisch von Stereoisomeren.)

2 g 3,4-[Isopropylidendioxy]-butylamin (XII), 1,7 g *d*(-)-*α*-Oxy-*β*, *β*-dimethyl-*γ*-butyrolakton (XIII) (1 Mol) und 15 cm³ abs. Benzol wurden

unter CO_2-Ausschluß eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Eindampfen im Vakuum gab 3,7 g rohes (XIV). Eine Probe (220 mg) wurde im Molekularkolben bei 0,1 mm destilliert und ein kleiner Vorlauf (30 mg) abgetrennt. Die Hauptmenge ging bei 130—140° Badtemperatur als farbloses, dickes Oel über.

3,513 mg Subst. gaben 7,316 mg CO_2 und 2,871 mg H_2O
4,350 mg Subst. gaben 0,198 cm³ N_2 (22°; 725 mm)
$C_{13}H_{25}O_5N$ (275,34) Ber. C 56,70 H 9,15 N 5,09 %
Gef. C 56,83 H 9,14 N 5,03 %

d(+)-α, γ-Dioxy-β, β-dimethyl-buttersäure-3,4-dioxy-butylamid (XV).

(Gemisch von Stereoisomeren.)

3,4 g α, γ-Dioxy-β, β-dimethyl-buttersäure-3,4-[isopropylidendioxy]-butylamid (XIV) wurden in 25 cm³ 0,1-n. Schwefelsäure gelöst und 25 Minuten bei 18° stehen gelassen. Dann wurde das gebildete Aceton im Vakuum bei 18° abdestilliert und in einer auf —80° gekühlten Vorlage kondensiert (Dauer etwa 5 Minuten). Das Destillat gab mit wäßriger p-Nitro-phenylhydrazin-chlorhydrat-Lösung gelbe Nadeln, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 149—150° schmolzen. Die Mischprobe mit authentischem Aceton-p-nitro-phenylhydrazon gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Acetonabspaltung war nach 30 Minuten beendet, denn nach einer weiteren halben Stunde ließ sich im Vakuum kein Aceton mehr abdestillieren. Die insgesamt eine Stunde gestandene wäßrige Lösung wurde hierauf mit überschüssigem, frisch aus $Ba(OH)_2$-Lösung mit CO_2 gefälltem und gewaschenem $BaCO_3$ neutralisiert, auf 50° erwärmt, durch ein mit $BaCO_3$ und wenig Kohle gedichtetes Filter genutscht und im Vakuum bei 35° eingedampft. Der im Hochvakuum getrocknete farblose Sirup wog 2,9 g (= 99,6 %). Das Produkt ließ sich im Claisenkolben auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillieren, doch gelang es, kleine Mengen bei 0,1 mm im Molekularkolben bei 180° Badtemperatur unzersetzt zu destillieren. Eine solche Probe diente zur Bestimmung der spez. Drehung und zur Analyse. $[\alpha]_D^{13} = +25{,}7° \pm 2°$ (c = 3,1545 in Methanol).

78,9 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0{,}81° \pm 0{,}06°$
3,390 mg Subst. gaben 6,371 mg CO_2 und 2,638 mg H_2O
4,557 mg Subst. gaben 0,223 cm³ N_2 (14°; 737 mm)
$C_{10}H_{21}O_5N$ (235,28) Ber. C 51,05 H 8,99 N 5,96 %
Gef. C 51,29 H 8,71 N 5,64 %

d(+)-Pantothenaldehyd (XVI).

2,4 g α, γ-Dioxy-β, β-dimethyl-buttersäure-3,4-dioxy-butylamid (XV) wurden in 40 cm³ Wasser gelöst, mit 4,8 g (= 2 Mol) fein gepulvertem

Kaliumperjodat[45] versetzt und 18 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Hierauf wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur und unter Durchleiten von CO_2 durch die Kapillare vollständig eingedampft, wobei ein Teil des abdestillierenden Wassers und Formaldehyds in einer auf —80° gekühlten Vorlage aufgefangen wurde. In diesem Destillat ließ sich leicht Formaldehyd als Dimedonverbindung vom Smp. 194—196° (Mischprobe ebenso) nachweisen.

Der Destillationsrückstand wurde in Aceton aufgenommen, von anorganischen Salzen durch Filtration befreit und das Filtrat sofort bei 20° im Vakuum eingedampft. Zur Reinigung wurde nochmals in Aceton-Benzol (1 : 2) aufgenommen, von wenig Unlöslichem abfiltriert und das Filtrat wieder im Vakuum eingedampft. Der im Hochvakuum getrocknete rohe Aldehyd wog 2,28 g (theoretisch waren nur 2,07 g reiner Aldehyd zu erwarten) und stellte einen leicht gelblichen, dicken Honig dar, der alkalische Silberdiamminlösung rasch reduzierte.

0,1489 g roher Aldehyd verbr. 11,64 cm³ 0,1-n. Jodlösung
$C_9H_{17}O_4N$ (203,24) Ber. 14,67 cm³ 0,1-n. Jodlösung
Gef. Titrierbarer Aldehydgehalt = 79,5 %
(Titration nach Willstätter-Schudel[46])

Destillation. Aus 570 mg rohem Aldehyd ließen sich durch Destillation im Molekularkolben bei 0,1 mm und 130—140° Badtemperatur 140 mg (= 24,6 %) reine monomere Form als farbloser, zäher Sirup erhalten, der alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur sofort reduzierte. Der Destillationsrückstand war ein leicht gelbliches, sprödes Harz, das alkalische Silberdiamminlösung bei 20° fast nicht reduzierte. Der destillierte Aldehyd zeigte die spez. Drehung $[\alpha]_D^{15} = +41{,}2° \pm 3°$ (c = 0,728 in Aceton).

18,222 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0{,}30° \pm 0{,}02°$. Bei einer im Vakuum eingeschmolzenen Probe hatte sich die spez. Drehung nach 5wöchiger Aufbewahrung nicht merklich geändert; sie betrug dann: $[\alpha]_D^{15} = +45{,}3° \pm 3{,}5°$ (c = 0,6393 in Aceton).

15,991 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0{,}29° \pm 0{,}02°$. Von dieser gelagerten Probe ließen sich im Molekularkolben bei 0,1 mm und 130—140° Badtemperatur noch etwa 70 % destillieren. Aus dem destillierten Aldehyd ließ sich weder ein Semicarbazon noch ein p-Nitro-phenylhydrazon in kristallisierter Form gewinnen. Beide Derivate, besonders das Semicarbazon waren leicht wasserlöslich.

[45] Besser wäre wahrscheinlich das leicht wasserlösliche Natrium - metaperjodat ($NaJO_4$) gewesen, das für ähnliche Zwecke von *E. L. Jackson, C. S. Hudson*, Journ. Amer. Chem. Soc. *61*, 1530 (1939) Anm. 8, *62*, 958 (1940), sowie von *N. K. Richtmyer, C. S. Hudson*, Journ. Amer. Chem. Soc. *62*, 961 (1940), empfohlen wurde, wobei die Einwirkungszeit auf 3 Tage ausgedehnt wird.

[46] In der Ausführungsform von *F. Auerbach, E. Bodländer*, Ztschr. angew. Chem. *35*, 631 (1922).

d(+)-Pantothensäure (XVII) aus (XVI).

100 mg destillierter *d*(+)-Pantothenaldehyd (XVI) wurden mit der Suspension des frisch aus 350 mg $AgNO_3$ bereiteten, gründlich mit Wasser gewaschenen Ag_2O in 2 cm³ Wasser übergossen und hierauf unter Rühren kalt gesättigtes, titrimetrisch genau eingestelltes Barytwasser zugetropft, bis die Tüpfelprobe auf Phenolphthaleinpapier auch nach 10 Minuten noch eben alkalische Reaktion anzeigte. Verbrauch 44 mg $Ba(OH)_2$, berechnet 42 mg. Die anfangs braune Suspension hatte sich dadurch schwarz gefärbt. Nach Neutralisation mit CO_2 wurde durch ein mit Ag_2O gedichtetes Filter abgenutscht und das klare Filtrat im Vakuum eingedampft. Nach Verflüssigung mit wenig abs. Alkohol wurde mit Aceton und Aether gefällt, die abgenutschte Fällung mit Aceton und Aether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das in praktisch quantitativer Ausbeute erhaltene, farblose Ba-Salz wurde zur sicheren Charakterisierung ins S-Benzylthiuroniumsalz übergeführt. Es wurde dazu in wenig Wasser gelöst und bei 50° mit der Lösung von 105 mg S-Benzyl-thiuronium-sulfat (= 1 Mol) in wenig Wasser versetzt, die Mischung rasch abgekühlt und durch Zentrifugieren von $BaSO_4$ befreit. Die klare wäßrige Lösung wurde im Vakuum bei 40° eingedampft und der kristallisierte Rückstand mit 70 cm³ heißem Aceton ausgezogen. Die filtrierte Lösung lieferte bei starkem Einengen farblose Nadeln vom Smp. 143—146°. Einmaliges Umkristallisieren aus heißem Aceton gab ein analysenreines Produkt vom Smp. 149—150°, das im Hochvakuum bei 55° getrocknet wurde. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = +27{,}4° \pm 1°$ (c = 2,313 in Methanol).

23,117 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0{,}64° \pm 0{,}02°$
3,862 mg Subst. gaben 7,471 mg CO_2 und 2,381 mg H_2O
1,979 mg Subst. gaben 0,197 cm³ N_2 (19°; 728 mm)
$C_{17}H_{27}O_5N_3S$ (385,48) Ber. C 52,97 H 7,06 N 10,90 %
Gef. C 52,79 H 6,90 N 11,14 %

Authentisches Vergleichsmaterial wurde analog aus reinem *d*(+)-pantothensaurem Calcium bereitet. Es schmolz genau gleich und zeigte gleiche spez. Drehung, nämlich: $[\alpha]_D^{21} = +28{,}8° \pm 1{,}5°$ (c = 1,6193 in Methanol).

16,184 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0{,}46° \pm 0{,}02°$.
Die Mischprobe beider Präparate gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

Lebenslauf

Ich wurde am 30. März 1918 in Birsfelden als Sohn des Hans Walter Schindler und der Amalie Singer als zweiter Sohn geboren. Meine Kindheit verlebte ich in Birsfelden, wo ich auch die Primarschule besuchte. Nachdem ich während acht Jahren, 1928—1936, das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium besucht hatte, bestand ich im Frühjahr 1936 die Matura. Anschließend widmete ich mich dem Pharmaziestudium an der Universität Basel, welches ich im Frühjahr 1942 mit dem Staatsexamen abschloß. Im Mai 1942 begann ich unter der Leitung von Herrn Professor Dr. T. Reichstein die vorliegende Dissertation, die ich im Frühling 1944 zum Abschluß brachte.

Im Verlaufe meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Kurse der Herren Professoren: Bernoulli, Doerr, Erlenmeyer, Fichter, Hagenbach, Jezler, Leupin, Reichstein, Rothlin, Rupe, Senn, Viollier, Vischer, Zeller.

Ich möchte nicht unterlassen, an dieser Stelle

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein

meinen herzlichen Dank auszusprechen, für die Hilfe jeder Art, die er mir angedeihen ließ und für die vielen Anregungen, die ich von ihm empfangen durfte.